

WORLD HEALTH ORGANIZATION TRAVEL REPORT SUMMERY/ REPORT COVERAGE		
Reported by: Pierre Guillet (Name)	DDC/VBC (Division/ Unit)	03/02/2006 Date
Visit to: Bamako, Mali and Nairobi (Kenya)		
Inclusive travel dates: 07/11 – 19/11/2005		Co-traveller(s): Dr J. Govere
Purpose/Objective of travel: Visit to Madagascar on request on National Authorities		
Brief summery: The mission reviewed the situation of vector resistance in Madagascar and made recommendations to strengthen resistance monitoring and to adopt a resistance management policy. Few other aspects related to vector control strategies in different epidemiological settings have been seen and discussed in the report. Because of its specificity, only the insecticide resistance part has been included in the detailed travel report (attached). The mission also discussed issues related to the implementation of the Dutch project.		
Recommendations: A number of recommendations concerning insecticide resistance (monitoring & management) have been made in the attached report. DDT resistant is already widespread in one species in Central Highlands. Suggestion has been made to further investigate the situation in this area and to extend monitoring to other parts of the country through a network of sentinel sites that has to be put in place. The situation does neither justify change in the National Policy for prevention nor the abandon of DDT. However, a policy for resistance management has to be adopted and implemented in Central Highlands. Technical issues and recommendations have been detailed in the attached report. The Dutch proposal was under progress at the time of our visit. It implementation benefited from a very good local context. Most of the objectives were met. Site visits to remote areas showed us that detailed and precise information was available and effectively circulating forth and back from peripheral to central levels. This will facilitate assessment of the project as well as future routine M&E. Local authorities, health personnel and populations in visited areas (extreme North of the Island in high transmission area) were highly motivated for treatment of mosquito nets using kits or for the adoption of LLINs. Late arrival of LLINs in one district resulted in a "semi-riot" because of the very high expectations of the populations for LLINs. An important point to further consider will be the costs associated with routine distribution of ITNs/LLINs. The commitment of health personnel and civil society to distribute nets during the initial phase has been remarkable. However, for future routine distributions, it will be important to allocate a specific budget to be available at peripheral level. One incident to note during the dipping campaign has been the confusion between conventional nets and LLINs which resulted, in the area we visited, in treatment of all LLINs recently distributed through social marketing. This will have to be taken into account. The need to differentiate at a glance LLINs from conventional nets will be further discussed with industry. Pasteur Institute is currently involved in detailed evaluation of the whole project and will point out several important lessons to learn.		Cleared by: <i>[Signature]</i> MAL 6/2/06 Distribution: Manga VBC/DES Cham RBM/HQ Schapira RBM/HQ Robalo MAL/AFRO Govere ICP/VBC Birkinsh VCO/VBC WR/Madagascar NPO/Madagascar

RECEIVED IN MALI'S OFFICE

2006 -02- 06

La résistance des vecteurs du paludisme
aux insecticides:
propositions pour la mise en place d'un suivi
et d'une politique de gestion à Madagascar

Rapport de mission (7-19/11/2005)
Dr. Pierre F. Guillet
Dr. John Govere
Vector Biology & Control
WHO Regional Office for Africa

RESUME

La présence à Madagascar de faciès épidémiologiques très diversifiés justifie la mise en œuvre de plusieurs stratégies de prévention du paludisme. Les pulvérisations intra-domiciliaires rémanentes dans les hautes terres centrales (HTC) et l'utilisation des moustiquaires à imprégnation durable (MID) dans les zones à forte transmission constituent le pivot de la politique nationale de prévention de la transmission. Ces choix sont parfaitement adaptés aux contextes épidémiologiques.

Dans les HTC, on observe la présence d'une résistance relativement forte et très répandue d'*An. arabiensis* au DDT. On ne dispose d'aucune information sur l'impact de cette résistance sur l'efficacité du DDT. En tout état de cause, *An. arabiensis* y est un vecteur secondaire et cette résistance ne remet pas en cause la stratégie de prévention actuelle. Sa sensibilité aux pyréthrinoides en revanche est bonne même si un doute demeure pour l'alphacyperméthrine. *An. funestus*, le vecteur majeur sur les HTC est sensible au DDT et aux pyréthrinoides. Pour ce qui concerne le reste du pays, on ne dispose d'aucune information, notamment sur la sensibilité d'*An. gambiae* qui est le vecteur majeur dans les zones à forte transmission.

Les mécanismes de résistance impliqués dans la résistance d'*An. arabiensis* au DDT devront être rapidement identifiés. La question d'une résistance éventuelle à l'alphacyperméthrine devra être tirée au clair. La sensibilité d'*An. gambiae* aux insecticides devra être évaluée en donnant la priorité aux pyréthrinoides et à la Côte Est. Le suivi de la résistance des vecteurs du paludisme à Madagascar est une nécessité. Il passe par la mise en place d'un réseau national de sites sentinelles et la création d'un laboratoire central pour les tests (biologiques, biochimiques et moléculaires) ainsi que l'identification des vecteurs et des mécanismes de résistance. Pour cette activité opérationnelle, le Programme National ne doit pas dépendre de prestataires de service. En revanche, la mise en place du réseau, la formation du personnel et le contrôle de qualité passeront par une collaboration suivie avec les institutions scientifiques locales. Ce réseau national fera partie du Réseau Africain pour la Résistance des Vecteurs (ANVR) dont il adoptera les protocoles et procédures standardisés.

Pour stopper la progression de la résistance au DDT et prévenir l'apparition de toute autre résistance, notamment chez *An. funestus*, il est recommandé d'adopter une politique de gestion de la résistance sur les HTC. Elle sera basée sur l'utilisation alternée (rotation) de trois insecticides différents (un pyréthrinocide, un carbamate et le DDT) sur une base trisannuelle. La mise en place de cette stratégie aura un impact au niveau des coûts. Le budget pour l'achat des insecticides devrait augmenter de 50 % à 100 % par comparaison au seul DDT (selon la source utilisée pour le prix des insecticides, notamment le bendiocarbe) tandis que les coûts liés à la logistique devraient diminuer. Compte tenu que la situation actuelle de pénurie en insecticides utilisables pour les pulvérisations intra domiciliaires, la mise en place d'une politique de gestion de la résistance est la seule façon de garantir la pérennité de la prévention sur les HTC. Pour le moment, il n'est pas recommandé d'abandonner le DDT qui a des caractéristiques intéressantes (efficacité, coût, résistance) dans le contexte des rotations et de la gestion de la résistance. Un autre insecticide, le bendiocarbe (carbamate), devra être testé sur place et utilisé si sa rémanence est suffisamment

longue pour couvrir une saison de transmission. Un guide technique national devra être rédigé concernant l'utilisation des nouveaux insecticides.

Il est important que le Programme National mette en place un système pour la surveillance et l'évaluation entomologique et poursuive l'amélioration du système d'alerte pour la détection précoce des épidémies. Des suggestions ont été faites dans ce sens. Le coût lié au suivi et à l'évaluation de la campagne de lutte antivectorielle devra être pris en compte dans l'estimation des coûts et les demandes de financement.

Il est proposé de relancer une nouvelle campagne généralisée de pulvérisations sur l'ensemble des HTC pour une période de 3 ans. Cela permettra de lancer la politique de gestion de la résistance sur de bonnes bases tout en limitant au maximum les risques de déclenchement d'une épidémie. Pendant ce temps là, l'amélioration du système d'alerte sera poursuivie et un réseau d'évaluation entomologique simplifiée sera mis en place. Ce renforcement de la surveillance épidémiologique et entomologique permettra ensuite de cibler les pulvérisations en ne traitant que là où c'est réellement nécessaire. La poursuite de campagne généralisée sur une durée de 5 ans pourrait conduire à l'élimination d'*An. funestus* des HTC. Une proposition a été faite dans ce sens. Une attention particulière devrait être portée sur la situation entomologique dans les zones périphériques de la capitale. La mise en place de traitements de barrière et l'utilisation des MID dans le quartier périphérique appuyée par un programme de marketing social devraient permettre de prévenir tout risque de transmission dans le périmètre urbain.

Dans les zones à forte transmission, priorité doit être donnée à la surveillance de la sensibilité aux pyréthrinoides. Au cas où une résistance serait détectée, il y aurait lieu d'évaluer in situ son impact éventuel sur l'efficacité des MID. Pour le moment, aucune stratégie de prévention de la résistance ne peut être proposée. En revanche, il est toujours possible dans une zone donnée à forte transmission de combiner les pulvérisations rémanentes et le MID. Dans ce cas, les insecticides pulvérisés ne devront pas être des pyréthrinoides.

La lutte contre le paludisme à Madagascar repose sur une politique nationale clairement définie. Elle bénéficie d'un engagement politique fort et d'un contexte favorable en matière de partenariats et de financement. Le Programme National bénéficie également d'un personnel compétent et motivé et d'un officier de liaison OMS – Programme National énergique et efficace. L'amélioration de la surveillance épidémiologique et la mise en place d'une surveillance entomologiques contribueront à l'intégration effective des nouvelles technologies (ACT, MID, GIS..). Grâce à une meilleure focalisation des traitements, il sera possible d'utiliser des insecticides plus onéreux et de mettre en œuvre une politique efficace de gestion de la résistance des vecteurs et des parasites.

SUMMARY

The presence of diversified epidemiological patterns in Madagascar justifies the use of several strategies for malaria prevention. Indoor residual spraying in highlands and the use of Long-lasting Insecticidal Nets in high transmission areas are the back-bone of the National Policy for prevention of malaria transmission. These interventions are well adapted to local epidemiological contexts.

In highlands, DDT resistance in *An. arabiensis* is relatively high and widespread. There is no information available on the potential impact of this resistance on efficacy of DDT. *An. arabiensis* being a secondary vector in the concerned areas, this resistance does not justify any change in the current strategy. It is susceptible to pyrethroids although some doubts about alphacypermethrin have to be cleared. *An. funestus*, the major vector in highlands is susceptible to both DDT and pyrethroids. Outside the highlands, there is no information available on susceptibility status, especially concerning *An. gambiae*, the major vector in high transmission areas.

Mechanism(s) involved in DDT resistance in *An. arabiensis* has to be rapidly identified. The status of *An. gambiae* susceptibility should be assessed, priority being given to pyrethroids and to the East Coast. Monitoring of malaria vector resistance in Madagascar is needed. It implies the set-up of a network of sentinel sites and the creation of a central laboratory for resistance testing (biological, biochemical and molecular assays), identification of vectors and resistance mechanisms. For this important activity that is an integral part of vector control operations, National Program has to be self reliant. Close collaboration with local scientific institutions(s) will be important to further select monitoring sites, train national technician(s) and provide quality control to the central laboratory. This network will be part of the African Network for Vector Resistance (ANVR); it will use standardized protocols and procedures developed by ANVR.

To stop further increase in DDT resistance and to prevent development of any other resistance, especially in *An. funestus*, it is recommended to adopt a policy for insecticide resistance management. This policy relies on the combination of different insecticides used sequentially (rotational use of a pyrethroid, a carbamate and DDT) along a 3 years period. Adoption of this strategy will have financial implications. The budget for insecticide procurement will increase by 50 % to 100 % compared to DDT alone (depending of the source used for insecticide price, especially bendiocarb) while logistic costs should decrease. Taking into account the lack of new insecticides suitable for IRS, the adoption of a resistance management policy is the best option to achieve sustainable malaria prevention in highlands. For the time being, there is no reason to abandon DDT that has interesting characteristics (efficacy, cost, and resistance profile) in the context of rotations and resistance management. Another insecticide, bendiocarb (carbamate) will be tested locally and used if its residual activity is long enough to cover one transmission season. A technical guide for the use of new insecticides in IRS will have to be produced.

It is essential that National Program put in place a system for entomological surveillance and evaluation and further develop epidemiological surveillance for improved epidemic surveillance and response. Relevant suggestions have been made in the report. Costs related to monitoring and evaluation of IRS should be included in the budget and requests for funding.

It is suggested to launch a new generalized IRS campaign in highlands for a 3 years period. This campaign will allow the initial implementation of the resistance management policy while preventing any risk of new outbreak. During this campaign, reliability of the epidemiological surveillance system will be further improved and minimum entomological evaluation system will be put in place. Strengthening of monitoring system will further contribute to better target spraying operations, treating only where and when it is necessary. A suggestion has been made to eventually prolong this campaign with the tentative objective to eliminate *An. funestus* from highlands. Such elimination, even if it is time limited and restricted to highlands, would certainly have very positive implications in terms of reduction of spraying coverage and malaria incidence.

Special attention should be given to entomological situation in Antananarivo peripheral areas. The adoption of barrier treatments (IRS) in surrounding communes complemented by deployment of LLINs in peripheral districts through a social marketing program should prevent the possible occurrence of malaria cases within the capital.

In high transmission areas, priority should be given to increased LLIN coverage and monitoring resistance of insecticide resistance. In case a resistance would be detected, especially in *An. gambiae*, its potential impact on the efficacy of ITNs should be assessed locally. At moment, there is no resistance management strategy to be proposed. However, it is possible to combine IRS and LLIN interventions, especially when an immediate epidemiological impact is needed, e.g. in areas of special economic interest. In this case, the use of pyrethroids should be restricted to ITNs and another class of insecticide should be used for IRS.

Malaria control in Madagascar relies on a clearly defined National Policy. It benefits from a strong political commitment and a favorable context as far as partnerships and funding are concerned. The National Program benefits from dedicated and experienced staff as well as a very active and efficient National Program Officer. The improvement of epidemiological surveillance and development of an entomological surveillance and evaluation system will significantly contribute to the successful integration of new technologies (ACTs, LLINs, GIS..). Thanks to more targeted spraying operations, it will be possible to use more expensive insecticides and to implement effective policies for management of insecticide and drug resistance.

1. Nature des interventions antivectorielles dans les différents faciès épidémiologiques

1.1 Des faciès épidémiologiques diversifiés

Madagascar est caractérisé par la présence de faciès épidémiologiques très divers qui sont à la fois bien connus et délimités. Cette diversité justifie la mise en œuvre de solutions spécifiques, adaptées à chaque faciès. Les stratégies de prévention antivectorielle mises en œuvre ont été clairement définies dans un document de politique nationale pour lutte contre le paludisme.

- **Hautes terres centrales (HTC).** Le paludisme y est instable et épidémique. La population humaine ne bénéficie pas d'une immunité protectrice. L'altitude des zones concernées se situe entre 900m et 1500m. Le vecteur majeur est *Anopheles funestus* dont l'abondance et la saisonnalité naturelles sont étroitement liées à la culture du riz. Cette espèce est relayée par un vecteur secondaire *An. arabiensis*. La stratégie de prévention repose avant tout sur la surveillance épidémiologique (système de pré-alerte) et des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides rémanents (PID). Ces traitements sont entrepris préventivement ou à la demande en fonction des résultats de la surveillance épidémiologique et des quelques données entomologiques disponibles (présence ou absence d'*An. funestus*). Le DDT a été longtemps l'insecticide de choix. Récemment, des insecticides alternatifs ont fait l'objet d'essais de terrain et deux pyréthrinoides stables, l'alpha-cyperméthrine (Fendona) et la deltaméthrine (K-Othrine), ont été introduits dans les campagnes d'aspersions intradomiciliaires (CAID). La stratégie déployée vise avant tout à interrompre ou à réduire très fortement la transmission afin de réduire la morbidité et la mortalité palustre.
- **Régions Sud, semi-désertiques à faciès de type sahélien.** Hormis les zones dotées d'aménagements hydro-agricoles, le paludisme y est très instable, étroitement lié aux précipitations. Le vecteur majeur est *An. funestus*, éventuellement relayé par *An. arabiensis*. *An. gambiae s.s.* est présent mais très localisé et en très faibles quantités. *An. merus* est localement abondant dans les zones côtières mais il n'a jamais été incriminé dans la transmission. Comme la surveillance épidémiologique est plus difficile à assurer que dans les HTC, la stratégie antivectorielle repose à la fois sur l'utilisation préventive des moustiquaires à imprégnation durable (MID) et sur des PID faites à la demande, en fonction des situations locales. Comme dans les HTC, la stratégie déployée vise avant tout à interrompre la transmission. Un accent particulier est mis sur les zones de barrages et d'irrigation.
- **Côte Est et région Nord.** Le faciès est de type équatorial. La transmission pérenne et intense entretient une forte immunité protectrice dans la population. Le vecteur majeur est *An. gambiae*. D'autres vecteurs sont présents tels que *An. funestus* (peu répandu) et *An. arabiensis*. Une autre espèce, *An. mascarensis*, est relativement répandue et joue localement un rôle dans la transmission (île Sainte Marie, région de Fort Dauphin). La stratégie repose sur la distribution des moustiquaires à imprégnation durable (MID) pour la protection personnelle des populations cibles (enfants de moins de 5 ans et femmes enceintes). La protection collective est également un objectif. Il ne pourra cependant être

atteint qu'à la condition que les taux de couverture MID soient suffisamment élevés (e.g. ≥ 80 % des maisons avec au moins une MID ou, de préférence, ≥ 80 % des unités de couchage couvertes) et que les vecteurs concernés soient sensibles aux pyréthrinoides.

- **Côte Ouest (moitié Nord).** Le facies est de type tropical avec une transmission modérée diminuant à la fois du Nord au Sud et avec l'altitude (limite supérieure 900 m). *An. funestus* y est le vecteur le plus efficace. La stratégie repose également sur la protection individuelle et collective par la distribution de MID aux populations.

Dans les zones de paludisme stable, (Côtes Est et Ouest, région Nord), la distribution des MID aux groupes à risque est gratuite ou fortement subventionnée. L'implication active des partenaires et la mise en œuvre du marketing social permettent d'étendre progressivement la couverture MID à l'ensemble de la population en vue d'obtenir une protection collective. L'objectif initial de cette stratégie basée sur les MID n'est cependant pas d'interrompre la transmission mais avant tout de réduire la morbidité et la mortalité palustre au sein des groupes cibles.

1.2. Quelques remarques relatives à la situation actuelle et aux choix stratégiques

La stratégie mise en œuvre dans le HTC est sans aucun doute la mieux adaptée au contexte local. Abandonner cette stratégie serait une erreur. L'objectif actuel qui est d'**interruption de la transmission** pourrait éventuellement être complété par un objectif d'élimination d'*An. funestus* des HTC. La stratégie d'**élimination locale** d'*An. funestus* a fait ses preuves en Afrique australe. Elle repose sur un effort initial important (couverture exhaustive en PID) et sur la mise en place de traitements de barrière pour prévenir la ré-introduction du vecteur. Cette approche, si elle était mise en œuvre à Madagascar, ne remettrait pas en cause la stratégie actuelle mais nécessiterait des adaptations dans la programmation de la CAID et dans le renforcement des interventions à mener dans les marges (traitements de barrières, voir plus loin).

Le choix des MIDs pour la protection des groupes à risques dans les zones de paludisme stable est parfaitement adapté au contexte. L'évolution des taux de couverture (résultant de l'implication du Programme National, de partenariats multiples et de l'adhésion des communautés) laisse présager dans un avenir proche l'obtention d'une bonne **protection personnelle** des groupes à risque dans les zones concernées. Toutefois, la **protection collective** affichée dans la Politique Nationale ne pourra être obtenue que si plusieurs conditions sont remplies **simultanément** : 1) une couverture quasi exhaustive de l'ensemble de la population avec des MID ou des moustiquaires conventionnelles traitées une à deux fois par an, 2) une bonne utilisation des ces moustiquaires, et 3) une sensibilité normale du vecteur majeur *An. Gambiae*, aux pyréthrinoides. Cet objectif ne sera sans doute pas atteint tout de suite et partout. L'objectif majeur de la Stratégie Nationale est et doit rester avant tout la protection effective des **groupes cibles**.

La stratification épidémiologique actuelle du paludisme à Madagascar ne prend pas en compte les **zones urbaines**. Si la transmission est inexistante ou extrêmement faible dans la capitale, il n'en est sans doute pas de même dans les autres grandes villes, qui pour la plupart sont situées sur les côtes. Comme ailleurs dans la région Africaine, la transmission en milieu urbain à

Madagascar est sans doute très hétérogène. Les stratégies de lutte à mettre en œuvre dépendront avant tout des situations locales. La solution repose rarement sur une seule intervention (PID, MID...) mais plutôt sur une combinaison d'interventions dont les larvicides, dans un contexte de lutte intégrée.

2. La résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides

2.1. Situation actuelle

Les données récentes sont fragmentaires et concernent uniquement les HTC et les marges. Les données historiques n'ont pas été prises en compte car la résistance étant un phénomène évolutif, ce qui était vrai il y a 20 ou 30 ans ne l'est plus nécessairement aujourd'hui. Par ailleurs, les quelques tests réalisés dans les années 50-60 (époque de l'éradication) indiquaient tous une sensibilité normale au DDT. Les données historiques sont intéressantes surtout lorsqu'elles indiquent une résistance car celle-ci peut persister très longtemps selon la nature du mécanisme impliqué. Nous avons eu accès à 59 données de tests récents (moins de 10 ans) dont 46 concernent *An. arabiensis* et 13 *An. funestus*. Les résultats ont été cartographiés avec le logiciel MapInfo (cartes 1 à 5 en fin de document).

An. funestus : la totalité des tests réalisés avec *An. funestus* indiquent une sensibilité normale de cette espèce au DDT (6 tests) et aux pyréthrinoides (7 tests) sur les HTC (cartes 1 & 2).

An. arabiensis : une résistance modérée d'*An. arabiensis* au DDT a été observée dans plusieurs localités des HTC, notamment à proximité immédiate de la capitale. Sur 27 données disponibles, seulement une indique une sensibilité normale (mortalité > 98 %), une indique une résistance à confirmer (entre 95 et 98 % de mortalité), 3 une forte résistance (mortalité < 50 %) et 22 soit 80 % des tests une résistance moyenne à modérée (carte 3). Sur les 21 tests réalisés avec les pyréthrinoides (carte 4), 14 indiquent une sensibilité normale à la deltaméthrine 0.05 % (3 tests), la perméthrine 0.25 % (3 tests), la lambda-cyhalothrine 0.05 % et 0.1 % (5 tests) et la cyfluthrine 0.15% (3 tests). En revanche, sur les 4 données de tests disponibles pour l'alphacyperméthrine (0.025 %), 2 indiquent une faible résistance à cet insecticide (carte 5). Tous les tests ont été réalisés avant que les pyréthrinoides ne soient utilisés dans le cadre de la CAID.

An. gambiae : il n'y a aucune donnée disponible concernant cette espèce.

2.2. Mécanismes de résistance

2.2.1. Quelques rappels. La résistance au DDT peut être due à une dégradation de l'insecticide par un système enzymatique spécifique, une glutathion S- transférase (Gst), ou à une modification de la cible au niveau du système nerveux¹. Cette modification résulte d'une mutation ponctuelle dite *kdr*. Elle peut être mise en évidence chez les moustiques par un test moléculaire (PCR) individuel. Le qui test permet de mettre en évidence les Gst n'est pas encore parfaitement au point en ce qui concerne les anophèles.

La résistance par détoxification (**Gst**) est relativement **spécifique** : elle ne concerne que le DDT et tend à régresser quand le produit n'est plus utilisé. Cette régression est d'autant plus rapide que le niveau de résistance atteint est faible. En revanche, en présence d'une forte résistance, la régression peut prendre des années voire des décennies. Dans la majorité des cas, elle n'est pas absolument totale : il reste en général des individus résistants mais en proportion très faible.

La résistance par mutation de la cible (**kdr**) concerne non seulement le DDT mais également l'ensemble des pyréthrinoides car tous ces produits agissent sur la même cible. Il s'agit donc d'une **résistance croisée** à large spectre. Le gène *kdr* étant semi récessif, les moustiques hétérozygotes (SR) sont de phénotype sensible et ne sont donc pas détectés par les tests de résistance classiques (méthode OMS). Hors, à un stade précoce de développement, le gène est présent essentiellement à l'état hétérozygote. Le test OMS en tubes pour les moustiques adultes ne permet donc pas une détection précoce de ce type de résistance, comme de toutes les résistances dont le gène est récessif. En revanche, la présence de la mutation peut facilement être mise en évidence par un test PCR individuel qui permet également le génotypage des moustiques (SS, RS ou RR). Le regroupement et l'analyse des moustiques par lots spécifiques de 25 ou 30 (« pool screening »), permet de détecter la présence de la mutation *kdr* même quand elle est à très faible fréquence.

Une fois que la pression insecticide exercée par le DDT ou les pyréthrinoides est arrêtée, la fréquence du gène *kdr* dans une population de moustiques tend à diminuer. Malheureusement, une proportion mesurable d'individus porteurs de la mutation persiste, même des décennies après arrêt de la pression de sélection. De ce fait, la réintroduction de ces insecticides entraîne rapidement une augmentation de fréquence du gène *kdr*. On verra plus loin que cette différence dans la « persistance » des *Gst* et du gène *kdr* a des implications pratiques en matière de gestion de la résistance.

Il existe chez *An. gambiae* 2 types de mutation *kdr*. La mutation 1 (leucine-phénylalanine) est très fréquente en Afrique de l'Ouest et, à un moindre degré en Afrique Centrale. La mutation 2 (leucine-sérine) a été observée jusqu'à présent en Afrique de l'Est. Contrairement à la mutation 1, elle confère une résistance au DDT plus forte qu'aux pyréthrinoides. Ces deux mutations ont chacune un test PCR spécifique, qui ne permet de détecter que la mutation concernée.

2.2.2. Commentaires sur la situation à Madagascar : Pour le moment, seules quelques analyses PCR ont pu être réalisées par l'Institut Pasteur avec des moustiques résistants provenant des HTC. Sur 13 femelles d'*An. arabiensis* ayant survécu au DDT 4% ou à l'alpha-cyperméthrine 0.025 % lors de tests de résistance et analysées par PCR, aucune ne portait la mutation *kdr* 1. Pour le moment, cette mutation n'a été détectée qu'une seule fois chez *An arabiensis*, au Burkina Faso. Dans le cas présent, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne la nature de la résistance au DDT à Madagascar tant que la recherche de la mutation *kdr* 2 n'aura pas été faite. Si tant est que la mutation *kdr* soit impliquée à Madagascar, il serait plus logique que ce soit la 2 du fait de la proximité de l'Afrique de l'Est.

La résistance d'*An arabiensis* au DDT qui atteint par endroits des niveaux élevés, est restée relativement stable depuis l'époque où ont été réalisés les premiers tests (1995-1998). Il est impossible pour le moment de savoir quel est le mécanisme impliqué. La réponse devrait venir

rapidement car l'Institut Pasteur a sans doute gardé les échantillons d'ADN des 13 moustiques déjà testés qui permettront une recherche rapide de la mutation 2. Il est très important de tirer rapidement au clair cette question. En effet, si la résistance au DDT est due à la mutation *kdr 2*, les pyréthrinoides ne seront pas une alternative satisfaisante au DDT. Dans le cas contraire (Gst impliquée), leur utilisation sera tout à fait recommandée.

An. arabiensis est sensible aux pyréthrinoides sur les HTC. L'éventualité d'une résistance à l'alpha-cyperméthrine reste à confirmer. En effet, le niveau de résistance observé sur les 2 sites concernés était faible (respectivement 92.3 et 93.3 % de mortalité). Il peut s'agir tout simplement d'un problème de concentration diagnostique, celle qui a été utilisée (0.025 %) n'ayant pas encore été validée par l'OMS.

L'absence de données concernant tout le reste de l'île aussi bien qu'*An. gambiae* est préoccupante. Il est important de combler cette lacune par la mise en place d'un réseau national de surveillance de la sensibilité des vecteurs aux insecticides en incluant les zones à paludisme stable. Cette information est importante car elle peut avoir des répercussions importantes sur l'utilisation des MID et le bénéfice attendu en matière de protection collective des communautés.

2.3. Impact opérationnel de la résistance

La bonne sensibilité d'*An. fuscipes* au DDT et aux pyréthrinoides permet d'envisager favorablement la poursuite des PID sur les HTC. Toutefois, il n'est pas exclu qu'une utilisation généralisée et prolongée des pyréthrinoides n'entraîne le développement d'une résistance comme cela a été observé en Afrique du Sud et au Mozambique. Notons que dans ce cas, l'origine de la résistance (PID ou agriculture) n'a pas été déterminée. Elle a eu des conséquences opérationnelles importantes avec une augmentation dramatique des cas de paludisme dans des zones qui étaient au préalable parfaitement bien contrôlées, le un retour immédiat au DDT (Afrique du Sud) ou l'utilisation d'insecticides alternatifs (bendiocarbe au Mozambique). Dans les deux cas, une politique de gestion de la résistance a été adoptée et un programme a été mis en œuvre. Rien ne permet de dire qu'un problème similaire se produira à Madagascar, mais rien ne permet non plus de l'exclure.

La résistance d'*An. arabiensis* au DDT est préoccupante du fait qu'elle est présente aux portes même de la capitale et concerne la quasi-totalité des HTC. Même s'il s'agit d'un vecteur secondaire, *An. arabiensis* participe à la transmission et à ce titre, doit faire l'objet d'une lutte efficace. On n'a malheureusement aucune idée de l'impact de cette résistance sur les PID. Par la suite, il sera d'autant plus difficile de la maîtriser que le programme aura poursuivi les aspersions à base de DDT. Plus le niveau de résistance sera élevé, plus il sera difficile d'obtenir une régression rapide, quelle que soit la politique de gestion de la résistance qui sera mise en œuvre. Il sera donc préférable d'agir rapidement.

En dehors du contexte Malgache, en se basant sur quelques exemples bien documentés on peut affirmer que le développement de la résistance au DDT et/ou aux pyréthrinoides chez les anophèles a fortement réduit l'efficacité des campagnes de pulvérisations intra domiciliaires (CAID). En effet, la réduction de l'espérance de vie des vecteurs devient moins importante que

celle escomptée, ce qui conduit à une reprise de la transmission. Pour ce qui concerne les moustiquaires imprégnées, la présence d'une résistance de type *kdr* ne s'accompagne pas d'une diminution notable de l'efficacité. Même dans les régions avec une très forte prévalence du gène *kdr*, la protection individuelle que confèrent les MID aux utilisateurs reste bonne. En revanche, il est probable la protection offerte au niveau des communautés soit au moins en partie réduite.

Le maintien d'une sensibilité normale des vecteurs est donc essentiel 1) pour garantir la pérennité des programmes basés sur les PID et 2) pour bénéficier de tout le potentiel d'efficacité des MID. Aujourd'hui, on ne dispose d'aucun insecticide permettant de remplacer les pyréthrinoides pour le traitement des moustiquaires. Dans les zones où une résistance croisée au DDT et aux pyréthrinoides est présente, les seuls insecticides utilisables pour les PID sont respectivement les carbamates et les organophosphorés. Ces derniers ont une rémanence relativement courte (de l'ordre de 2 à 3 mois) ce qui nécessiterait deux pulvérisations/an. Leur utilisation ne sera possible que si l'industrie augmente de façon sensible la rémanence des formulations. Concernant les carbamates, seul le bendiocarbe est désormais disponible ; dans le contexte de Madagascar, ce produit devrait constituer une alternative possible. En dehors de ces produits, il n'existe pour le moment aucun insecticide de contact qui puisse remplacer DDT ou les pyréthrinoides. Il est probable que cette **situation de pénurie** perdure tout au long de la prochaine décennie. Les programmes de lutte devront « vivre » le plus longtemps possible avec les produits existants tout en espérant que l'industrie ne les élimine pas purement et simplement du fait des procédures de ré-enregistrement. Cette situation renforce d'autant la nécessité de mettre en place une politique de gestion de la résistance, notamment à Madagascar.

2.4. Recommandations concernant le suivi de la résistance

Priorité 1 : Identifier le mécanisme de résistance d'*An. arabiensis* au DDT sur les HTC. Il suffit pour cela de rechercher la présence éventuelle la mutation *kdr* 2. Son absence permettra de suspecter fortement l'implication des Gst. Il faudra toutefois que des prélèvements plus importants soient rapidement faits dans les HTC et que les moustiques soient analysés par lots de 25 pour la recherche des mutations *kdr* 1 et 2. Cela peut se faire facilement sans avoir à utiliser les moustiques ayant survécu aux tests. Ces derniers doivent être analysés individuellement. Tous les extraits d'ADN des moustiques (individuels ou lots) doivent être conservés et stockés à - 80°C ou en azote liquide pour la recherche ultérieure d'autres gènes de résistance une fois que d'autres tests spécifiques auront été développés.

Priorité 2 : Doter la DLMT d'un laboratoire central disposant d'équipement, de technicien(s) formé(s) et des ressources logistiques suffisants pour assurer le suivi de résistance aux insecticides. Il s'agit là d'une activité opérationnelle qui fait partie du suivi de routine de toute opération de lutte antivectorielle durable. Il est préférable que ce suivi soit assuré par ce qui sera le Laboratoire National d'Entomologie du Paludisme et ne dépende pas d'un prestataire de service. En outre, les institutions scientifiques telles que Institut Pasteur ou l'IRD ne souhaitent généralement pas jouer ce rôle trop longtemps. En annexe figurent des conseils relatifs à la prise en compte du monitoring de la résistance dans les plans d'action des programmes nationaux de lutte et à son financement.

Priorité 3 : Mettre en place à Madagascar un réseau de sites sentinelles pour le suivi de la résistance en donnant dans un premier temps la priorité aux HTC et à la Côte Est. Ce réseau aura pour objectif de réaliser des tests de sensibilité (bio-essais) à raison d'un test tous les 2 ans pour chaque site. Les insecticides testés en priorité seront le DDT 4 %, la perméthrine 0.75 % et le bendiocarbe 0.1 %. La perméthrine pourra éventuellement être complétée ou remplacée par le pyréthrinoides qui sera utilisé dans la zone concernée. Tous les moustiques survivant aux tests devront être identifiés par PCR et la présence des deux mutations *kdr* recherchée. La mutation AChE sera également recherchée, surtout si un carbamate est utilisé dans la CAID.

Alternativement, une année sur deux, des moustiques seront collectés par les techniciens d'entomologie, si possible avec l'appui des communautés, puis identifiés et stockés en azote liquide si possible (tests biochimiques et moléculaires) ou simplement en dans l'iso-propanol (tests moléculaires) pour la recherche des gènes de résistance. Ce complément d'information sera nécessaire dès lors que sera mise en place au niveau National une politique de gestion de la résistance. En effet, c'est le suivi de la fréquence des gènes de résistance qui permettra d'évaluer l'efficacité de la stratégie adoptée.

Un premier financement pour le suivi de la résistance dans trois sites sentinelles a déjà été obtenu dans le cadre du quatrième round du Fond Mondial (GFATM). Des enquêtes entomologiques complémentaires y seront réalisées (identité des vecteurs, taux de piqûre, indices sporozoïtiques, densités résiduelles). Il est prévu d'étendre dès que possible ce réseau à 5 nouveaux sites sentinelles également situés dans les HTC. En dehors des HTC, 6 sites seront sélectionnés sur la base de leur représentativité, notamment dans le cadre du projet Lutte Intégrée / GEF.

Toutes les activités relatives à la résistance seront réalisées conformément aux protocoles standardisés adoptés par le Réseau Africain de surveillance de la résistance des vecteurs aux insecticides (ANVR). Dans les sites situés en dehors des HTC, la priorité sera donnée dans un premier temps au suivi de la résistance aux pyréthrinoides.

2.5. Pour une gestion de la résistance aux insecticides sur les HTC

Dans le contexte actuel de pénurie d'insecticides et de restriction d'utilisation du DDT (Convention de Stockholm), il est conseillé au Programme National d'adopter une politique de gestion de la résistance aux insecticides dans les HTC. La meilleure approche consiste dans un premier temps à combiner l'utilisation d'insecticides (matières actives) agissant sur des cibles différentes et ne présentant donc pas de résistance croisée. La solution la plus pratique est incontestablement l'alternance dans le temps (rotation) des insecticides de manière à ce que les vecteurs ne soient exposés à un insecticide donné que le temps d'une campagne ce qui limite considérablement les chances qu'une résistance puisse se développer. Les rotations d'insecticides ont clairement fait la preuve de leur efficacité et de leur faisabilité, tant en santé publique qu'en agriculture. D'autres approches telles que les traitements en mosaïques (différentes maisons d'un même village ou différents murs d'une même maison traités avec différents insecticides) ou l'utilisation de mélanges d'insecticides ont déjà été testées mais sont difficilement applicables dans le contexte de la lutte antipaludique.

Quand commencer ? Compte tenu du fait que la résistance au DDT est déjà largement répandue dans les HTC, le plus tôt possible sera sans le mieux.

Quels insecticides utiliser ? Le choix se portera en priorité sur 3 insecticides : 1 pyréthrianoïde, le bendiocarbe (carbamate)² et le DDT (organochloré). Une rotation de ces 3 insecticides sur une base trisannuelle sera nettement préférable. Au demeurant, il est toujours possible d'envisager une rotation avec seulement 2 produits : DDT/bendiocarbe ou pyréthrianoïdes /bendiocarbe mais pas DDT /pyréthrianoïdes compte tenu du risque de résistance croisée entre ces deux produits. Dans ce schéma de rotation, la nature du pyréthrianoïde utilisé n'est pas déterminante pour ce qui concerne la résistance. Elle dépendra avant tout de facteurs tels que la rémanence, le coût d'utilisation, la disponibilité, l'acceptabilité ou la facilité d'application. Dans les HTC, compte tenu des doutes au sujet de l'alphacyperméthrine, il serait préférable de commencer les rotations par la deltaméthrine suivie par le bendiocarbe et enfin le DDT. Ultérieurement, le Programme pourra alterner les pyréthrianoïdes entre les différents cycles de rotations afin de limiter les chances pour qu'une éventuelle résistance spécifique n'apparaisse. Entre temps, la question de la résistance éventuelle à l'alphacyperméthrine aura été tirée au clair.

Ce schéma de rotation réduira très fortement la consommation de DDT et la pression de sélection engendrée par cet insecticide sur les populations d'*An. arabiensis*. Il est préférable de pratiquer l'alternance des insecticides sur une base annuelle même si c'est un peu plus compliqué à gérer sur le plan logistique. En effet, plus courtes sont les séquences d'utilisation d'un même produit et moins elles se répètent, plus faibles sont les chances qu'une résistance ne développe ou ne s'aggrave dans le cas où elle était présente au départ. Le retour au DDT ne se fera qu'en fin de cycle de rotation et suivant le bendiocarbe, au moment où les populations anophéliennes devraient être au plus bas. Les chances de sélectionner la résistance en réintroduisant le DDT seront d'autant plus faibles qu'il y aura peu de moustiques porteurs du gène de résistance dans les zones concernées. Le maintien du DDT dans le cycle de rotations, outre les aspects financiers et opérationnels, permettra de limiter le risque de développement d'une résistance chez *An. funestus*.

L'efficacité de cette stratégie dans le cas de la résistance au DDT dépendra en partie de deux paramètres importants : la nature du mécanisme de résistance impliqué et l'intensité de la résistance. La suspicion forte d'implication d'une résistance métabolique spécifique (Gst) et les niveaux relativement modérés de résistance observés sur les HTC permettent d'être résolument optimiste quant à l'efficacité de cette stratégie. En l'absence de résistance préexistante (par exemple pour *An. funestus*) la mise en place des rotations systématiques dans un concept de lutte intégrée limitera considérablement les chances qu'elle n'apparaisse un jour.

La programmation des traitements continuera de se faire sur la base des informations épidémiologiques, entomologiques, climatologiques ou historiques disponibles. Idéalement, lorsque le cycle de traitement a été interrompu dans une commune donnée, il faudrait pouvoir le reprendre là où il a été interrompu. Toutefois, cela serait très difficile à gérer sur le plan logistique. Dans un premier temps, il est proposé d'appliquer le même cycle de rotation sur l'ensemble des

² Sous réserve qu'un seul cycle annuel d'aspersion soit suffisant

HTC. Ultérieurement, en fonction des situations locales et de l'expérience acquise, le Programme National pourra programmer les rotations à une échelle géographique plus restreinte.

La question de l'élimination définitive du DDT ne devrait pas se poser avant au minimum deux cycles de rotations soit 6 ans. D'ici là, on en saura plus sur le processus en cours dans le cadre de la convention de Stockholm (élimination progressive du DDT) et sur les perspectives de développement d'un insecticide alternatif. Par ailleurs, la gestion de la résistance aux insecticides fait partie intégrante du concept de lutte intégrée dans la mesure où elle réduit la dépendance à l'égard d'un seul insecticide. Elle ira de pair avec la surveillance épidémiologique et entomologique renforcées qui permettront par la suite de mieux focaliser les pulvérisations limitant d'autant les surfaces à traiter et les coûts correspondant. Seule une sélectivité accrue dans la mise en œuvre de la CAID permettra d'utiliser des produits sensiblement plus chers que le DDT sans que les coûts par personne protégée « n'exploient ».

Dans les zones d'utilisation des MID, la seule chose à faire pour le moment en matière de résistance est de dresser un état des lieux et de mettre en place des sites sentinelles permettant un suivi régulier de la situation. En revanche, dans le cas où les MID seraient combinées avec des PID, il y aurait lieu de tenir compte du facteur résistance, en évitant par exemple de pulvériser les maisons avec un pyréthrianoïde. Cette combinaison PID/MID est réalisable, notamment lorsqu'un impact épidémiologique immédiat est recherché. Cela peut être le cas par exemple dans les zones d'intérêt économique (périmètres agricoles, mines...). Plus généralement, dans les zones très fortement impaludées, PID et MID peuvent être éventuellement combinées, le temps d'obtenir une couverture MID suffisante pour maintenir l'acquis des PID.

2.6. Incidence des rotations d'insecticide sur le coût de la CAID

Sur la base des prix indicatifs fournis par MMSS (RBM, Geneva), le coût moyen de l'insecticide dans le cadre d'une rotation deltaméthrine, bendiocarbe et DDT, serait d'environ 0.36 \$ par personne protégé et par an contre 0.24 \$ pour le DDT (voir tableau ci-dessous). Si le prix du bendiocarbe est beaucoup plus élevé que celui du DDT (0.69 au lieu de 0.24 \$/pp/an), la deltaméthrine est en revanche moins chère, ce qui rétablit en partie l'équilibre. Ce calcul a été fait sur la base des concentrations de deltaméthrine et de bendiocarbe recommandées par l'OMS (respectivement 25 et 400 mg/m²). Il n'est pas exclu qu'une concentration de deltaméthrine plus élevée soit nécessaire car les essais déjà réalisés sur place l'ont été avec une concentration de 50 mg/m². Par ailleurs, il est malheureusement probable que le prix du bendiocarbe PM 80 % et de la K-Othrine PM 50 soit supérieur aux 46 \$ et 9.5 \$/kg respectivement annoncés par MMSS. Si l'on se base sur le prix payé au Mozambique pour le bendiocarbe (75 \$/kg³), le prix d'achat des insecticides doublerait pas rapport à celui du DDT (0.5 \$/pp/an au lieu de 0.24). Le programme devra donc rapidement contacter le/les fournisseurs et demander des devis estimatifs. Enfin, le calcul ne tient pas compte des frais de logistique associés au transport de l'insecticide qui sont sensiblement plus élevés dans le cas du DDT ; les quantités appliquées sont 5 fois plus faible dans le cas de la deltaméthrine et du bendiocarbe.

³ Communiqué par Bayer Afrique du Sud

Dans la mesure où c'est la même société qui commercialise le bendiocarbe et la deltaméthrine, le Programme National devrait pouvoir négocier un contrat qui l'engage à acheter à la même compagnie de la deltaméthrine la première année et du bendiocarbe la deuxième année mais qui en contrepartie, lui garantirait un prix négocié. Il est possible que la négociation d'un « package » deltaméthrine-bendiocarbe permette d'obtenir un prix moyen qui soit relativement proche de celui du DDT.

Coût des insecticides utilisables dans un programme de rotation (prix moyen indicatif, source MMSS)

Insecticide	Formulation	Prix indicatif \$ US/kg	Mg MA/m ²	Prix par personne protégée et par an*
DDT	PM 75 %	3.43	2000	0.24 \$
Deltaméthrine	PM 5 %	9.5	25	0.143 \$
Bendiocarbe	PM 80 %	46	400	0.69 \$
Moyenne / an / rotation				0.36 \$

* Sur la base de 30 m² par personne et par an

La quantité totale de DDT nécessaire pour une CAID généralisées pour protéger 2.200.000 personnes est d'environ 200.000 Kg (chiffres communiqués par le Programme National). L'équivalent de cette quantité pour la deltaméthrine et le bendiocarbe serait de 37.500 kg et 28.132 Kg respectivement. Sur la base du prix communiqué par MMSS, l'achat du DDT représente un montant de 0.31 \$/personne protégée/an. Il est probable que ce montant se situe dans une fourchette de 0.25 à 0.30 \$/personne/an. Le montant total de la campagne, achat plus application, est d'environ 0.7 \$/personne/an (chiffre communiqué par le Programme National). L'achat de l'insecticide représente donc environ 40 % du coût de la campagne. Cette proportion semble relativement élevée en comparaison des 18-20 % mentionnés par le Programme LSDI en Afrique Australe⁴. La différence peut s'expliquer par un coût plus élevé de la logistique dans ce dernier et du fait que la deltaméthrine y a été utilisée à la concentration de seulement 20 mg/m². Au Mozambique en revanche, avec l'emploi du bendiocarbe, le coût de l'insecticide (2 pulvérisations par an) s'est élevé à 34 % du coût de la campagne, évaluation comprise⁵.

La différence entre le coût de la campagne de pulvérisations estimé à 0.7 \$/personne/an pour Madagascar et les coûts publiés en 2001 pour le Kwazulu Natal¹ (2.45 \$) ou la Thaïlande⁶ (1.78 \$) porte notamment sur le fait que les frais pour le suivi et l'évaluation entomologique et épidémiologique ne sont pas pris en compte dans le cas de Madagascar. Dans l'évaluation faite en 2004 au en zone rurale du Mozambique, (Conteh et al.), le coût du suivi et de l'évaluation de la campagne s'est chiffré à 0.86 \$/personne protégée. Ces chiffres montrent qu'il existe donc une marge que le Programme National devra prendre en compte dans l'évaluation des coûts et les demandes de financement. Cela lui permettra de renforcer considérablement la composante de suivi et évaluation (notamment entomologique) et d'améliorer la fiabilité du système d'alerte contre les épidémies.

^{1,4} Godman et al., 2001, Trop Med & int Health, 6 (4), 280-294

⁵ Conteh et al., 2004, Trop Med & int Health, 9(1), 125-132

⁶ Kamolratanakul et al., Am. J. Trop. Med & Hyg, 2001, 65(4), 279-284

Un programme suivi de lutte antivectorielle ne peut pas se concevoir sans une évaluation entomologique et épidémiologique efficace et continue. Face à la nécessité d'utiliser des insecticides plus chers que le DDT et de ne traiter que là et lorsque c'est nécessaire, le programme National devra renforcer la surveillance épidémiologique et déployer un réseau de surveillance et d'évaluation entomologique.

2.7. Evaluation du Bendiocarbe

Bien que ce produit ait déjà fait la preuve de son efficacité, il devra faire l'objet d'un essai préalable à Madagascar. Une campagne d'aspersions intra-domiciliaires de FICAM (ou produit équivalent recommandé par l'OMS) devra être programmée dès la saison des pluies prochaines (2006-2007). A cet effet, le programme régional LSDI pourrait être contacté par l'intermédiaire de l'entomologiste régional (Dr J. Govere) pour le choix de la dose à tester. Sauf avis contraire du LSDI, deux concentrations pourraient être testées (par exemple 300 et 400 mg/m²). L'essai porterait sur 3 communes, chacune ayant en moyenne 10 à 12.000 habitants, soit un total d'environ 6.000 maisons à traiter. Dans ces trois communes, le traitement au bendiocarbe inaugurerait un cycle de trois traitements en rotation : bendiocarbe (année 1), deltaméthrine (année 2) et DDT (année 3). Au cours de l'essai, l'efficacité et la rémanence du bendiocarbe seront évalués, ainsi que les conditions d'application et l'acceptabilité opérationnelle. La réalisation de ces essais pourrait être confiée au Centre Pasteur dans le cadre d'une convention, en collaboration étroite avec le Programme National. La perspective d'utilisation du bendiocarbe à Madagascar dépendra pour beaucoup de la rémanence observée. Celle-ci devrait être compatible avec la durée de la saison de transmission dans les HTC qui est suffisamment courte pour qu'une seule campagne de pulvérisation par an soit nécessaire. Cela reste toutefois à confirmer.

Suite à ces essais et pour faciliter l'introduction des pyréthrinoides et du bendiocarbe, un guide technique sur l'utilisation des insecticides pour les PIDs devra être élaboré au niveau national.

2.8. Suivi entomologique et évaluation du programme de gestion de la résistance aux insecticides.

La mise en place d'une politique de gestion de la résistance devra s'accompagner d'un suivi, concernant notamment la fréquence des gènes de résistance (priorité étant donnée aux 2 mutations *kdr*) et à la recherche des Gst. Ce suivi doit être aussi régulier que possible avec collection de matériel biologique au moins une fois par an dans les zones concernées. Ce matériel sera utilisé en priorité pour la réalisation des tests biochimiques et moléculaires. En l'absence d'*An. funestus* ou d'*An. arabiensis* dans ces zones, un prélèvement pourra être fait par défaut dans les communes situées à proximité immédiate.

La gestion de la résistance devra s'accompagner d'un renforcement de la surveillance entomologique au sens large, indispensable notamment pour l'évaluation des nouvelles approches proposées dans ce rapport. Outre les rotations d'insecticides pour la gestion de la résistance, il

pourra s'agir de l'élimination temporaire d'*An. funestus* dans le HTC par la mise en place d'une CAID généralisée, du renforcement de la lutte antivectorielle dans les marges (zones périphériques des HTC) et de l'emploi combiné de différentes interventions. Il existe actuellement un projet pour installer 36 stations météorologiques automatisées. L'objectif de cette opération est d'améliorer la surveillance et la fiabilité du système d'alerte précoce contre les épidémies par l'introduction de données météorologiques. Ces stations pourraient être installées de préférence dans les sites sentinelles identifiés pour le suivi de la résistance et pour l'évaluation entomologique. Le reste serait distribué en fonction des priorités du Programme National (surveillance épidémiologique).

L'existence d'un lien étroit entre les données météorologiques et le risque épidémique risque d'être difficile à établir. En effet, celui-ci dépend avant tout de la présence et de l'abondance d'*An. funestus*, espèce étroitement inféodée aux rizières. Hors rien ne dit que l'étendue des surfaces rizicoles dépende directement de la pluviométrie en un lieu donné. A l'inverse, pour une espèce comme *An. gambiae* dont les larves se développent dans les flaques temporaires, le lien avec la pluviométrie est direct.

Un suivi entomologique à base communautaire devrait être mis en place dans chacun des sites sentinelles et, si possible, dans les autres sites d'implantation des stations météo. En effet, outre les enquêtes entomologiques déjà prévues, un suivi entomologique pourrait être mis en place avec l'installation de pièges-fenêtre dans l'ensemble des villages concernés (sites sentinelles et sites d'implantation des stations météo). Ce sont les habitants des maisons concernées qui, tôt le matin, collectent les moustiques dans les pièges et les stockent conformément aux directives reçues. Un matériel ad hoc (très simple) devra leur être fourni à cet effet. Ce système est actuellement utilisé en Afrique du Sud et au Mozambique où il fonctionne très bien. Il permettrait notamment la détection rapide de la présence d'*An. funestus* sur les HTC à la condition que le maillage de ce réseau soit suffisamment fin. Les maisons recevant les pièges fenêtre seront sélectionnées en fonction de leur localisation par rapport aux gîtes larvaires et en accord avec les habitants. Des essais préalables permettront d'identifier les maisons qui conviennent le mieux. Outre l'évaluation entomologique, les moustiques récoltés serviront également au suivi de la résistance (recherche des gènes par PCR).

Si le principe de l'approche communautaire est retenu, l'équipe régionale palu (Dr J. Govere) discutera avec la DLMT les modalités de mise en œuvre et les détails pratiques (nombre de villages, de maisons, fréquence et modalités de collecte, stockage et transport des moustiques, identification, transmission de l'information). Il y aura lieu dans un premier temps de tester cette approche dans quelques communes, de préférence celles qui feront l'objet d'une surveillance entomologique (par exemple dans le cadre du projet GEF). Dès le départ, il serait préférable d'envisager une forme d'indemnisation des villageois impliqués afin que le système puisse fonctionner durablement. Cette motivation permettra également de maintenir une pression (menace de s'adresser à quelqu'un d'autre) de façon à ce que le travail demandé soit fait correctement. Il faudra former des personnes ressource au niveau des structures de santé périphériques afin qu'ils puissent identifier morphologiquement *An. gambiae*, *An. funestus* et *C. quinquefasciatus* et les différencier des autres moustiques. Le matériel optique nécessaire à cette identification est à la fois simple et peu onéreux (loupe à main). Les modalités d'intégration de cette approche dans la structure du système de santé existante devront être discutées au niveau de la DMLT, de

préférence en impliquant l'entomologiste régional (Dr J. Govere). Le maillage du réseau sera progressivement optimisé compte tenu de l'expérience acquise et des besoins.

2.9. CAID généralisée ou pulvérisations ciblées ?

Le système de surveillance épidémiologique mis en place a permis, à partir 2001, de réduire considérablement la couverture des PID sur les HTC. Seules sont traitées les communes dans lesquelles le nombre de cas de paludisme a dépassé le seuil d'alerte pré-établi ou dans lesquelles la présence de *An. funestus* a été détectée.

Il n'y a pas de raisons de mettre en doute la fiabilité du système même si la qualité de l'information et les modalités de mise en œuvre du processus décisionnel sont sans doute assez variables. La dernière CAID « quasi généralisée » remonte à 2001, il y a donc 5 ans. Une épidémie de paludisme n'est généralement pas quelque chose de spontané qui explose du jour au lendemain. Elle est précédée par une amplification progressive des populations de parasites et de vecteurs jusqu'à atteindre un seuil critique à partir duquel l'épidémie peut s'enclencher. Pour cela, il faut bien entendu que les conditions du milieu soient favorables. La durée de « maturation » du processus épidémique est sans doute variable. Rien n'exclue, même si cela reste très hypothétique, qu'une épidémie soit en train de se préparer dans l'une ou l'autre des communes des HTC qui ne sont plus traitées depuis 5 ans. L'absence d'enquêtes entomologiques suivies est un point faible du système actuel. Il est malgré tout un peu tôt pour évaluer la fiabilité du système d'alerte mis en place dans les HTC. La survenue d'une épidémie doit absolument être évitée, notamment dans les communes situées à proximité immédiate de la capitale.

La mise en œuvre d'un nouvel épisode de CAID généralisée se justifie du seul point de vue de la résistance. En effet, les gènes de résistance d'*An. arabiensis* au DDT étant disséminés sur l'ensemble des HTC, seule une CAID généralisée permettrait donc d'attaquer efficacement les populations résistantes. Ainsi, un programme de gestion de la résistance basé sur la rotation d'insecticides pourrait démarrer sur de bonnes bases. Bien entendu, cela réduirait pratiquement à néant le risque épidémique. Pour qu'elle ait toute l'efficacité voulue en termes de gestion de la résistance et de prévention du risque épidémique, la CAID devrait durer au moins 3 ans et reposer sur une rotation de 3 insecticides différents. Ce délai permettra 1) de poursuivre l'optimisation du système de surveillance épidémiologique, 2) d'intégrer un suivi climatologique, 3) de mettre en place un système d'évaluation entomologique (réseau) basé entre autres sur la participation communautaire et 4) de réduire considérablement la prévalence de la résistance d'*An. arabiensis* au DDT tout en prévenant le développement d'une éventuelle résistance chez *An. funestus*. Par la suite, la politique de pulvérisations ciblées sur la base des résultats de la surveillance épidémiologique et entomologique pourra être poursuivie en toute sécurité.

2.10. Elimination d'*An. funestus* des HTC ?

La grande vulnérabilité d'*An. funestus* aux PID fait de l'élimination de cette espèce des HTC un objectif certes ambitieux mais réalisable. Cette stratégie d'élimination a été mise en œuvre et poursuivie avec une efficacité remarquable dans de vastes zones d'Afrique Australe, réduisant pratiquement à néant l'incidence du paludisme là où sévissait au préalable des épidémies dévastatrices. En Ethiopie également, les PID systématiques de DDT ont entraîné la quasi

disparition d'*An. funestus*. En revanche, il est exclu qu'*An. arabiensis* puisse être éliminé compte tenu du comportement de cette espèce et de sa plus grande sensibilité à l'effet excito-répulsif du DDT et des pyréthrinoides. Pour autant, la disparition d'*An. funestus* réduirait le rôle actuellement joué par *An. arabiensis* dans la transmission sur les HTC, cette espèce intervenant essentiellement comme un vecteur secondaire. Même limitée dans l'espace et dans le temps, cette disparition aurait des répercussions importantes en termes d'efficacité et du coût de la prévention dans les HTC.

L'élimination d'*An. funestus* pourrait être obtenue sans changer la stratégie actuelle mais en la renforçant. Pour ce faire, une CAID généralisée devrait être programmée sur une période de 5 ans et concerner toutes les communes impaludées des HTC. Ce délai qui est estimatif serait à ajuster en fonction des résultats obtenus. Dans le même temps, pour éviter la recolonisation des zones libérées, les marges devront faire l'objet d'une attention particulière. Les communes entourant les HTC, notamment celles situées à l'Ouest, devront faire l'objet d'une couverture MID aussi exhaustive que possible, concernant l'ensemble de la population. La largeur de la « ceinture de protection » nécessaire devra être déterminée district par district compte tenu de l'altitude et de l'agencement des villages. Pour obtenir une couverture exhaustive, les MID devront faire l'objet d'une distribution active et gratuite à l'ensemble de la population des communes concernées. On sait que *An. funestus* est très vulnérable à l'impact des moustiquaires imprégnées, comme cela a été observé à plusieurs reprises en Afrique Continentale. La distribution systématique des MID devrait donc avoir un impact très fort. Pour autant, les MID ne constitueraient pas l'instrument ad hoc pour planifier et obtenir l'élimination d'*An. funestus* dans les HTC.

L'objectif d'élimination évoqué ci-dessus n'est qu'une suggestion. S'il retient l'attention des autorités concernées, il pourrait faire l'objet de propositions plus élaborées et plans d'action chiffrés.

2.11. Transmission du paludisme à proximité de la capitale

Une attention particulière devrait être portée sur la zone périphérique de la Capitale. Les populations d'*An. arabiensis* y sont résistantes au DDT. Les conditions locales sont favorables au développement des vecteurs à proximité immédiate des faubourgs de la capitale. La mise en évidence éventuelle d'une transmission dans le périmètre urbain aurait sans doute des répercussions importantes même si dans l'absolu, le risque épidémiologique reste difficile à apprécier. Le Programme National pourrait réfléchir à la possibilité de mettre en œuvre des PID dans les communes périphériques de la capitale de manière à faire barrière à la dispersion des vecteurs vers le périmètre urbain. De plus, une distribution de moustiquaires via le marketing social pourrait être ciblée sur les faubourgs les plus exposés. Elle devrait rencontrer l'adhésion de la population qui est fortement exposée aux piqûres de moustiques. Une enquête entomologique serait nécessaire pour préciser la répartition actuelle d'*An. arabiensis* dans la périphérie de la capitale.

3. Conclusion

La résistance des vecteurs du paludisme aux insecticides est déjà présente dans les hautes terres centrales de Madagascar. Elle est limitée à une espèce, *An. arabiensis*, et à un seul insecticide, le DDT. Dans l'immédiat, elle ne remet donc pas en cause la mise en œuvre de la politique nationale de lutte contre le paludisme. Toutefois, il n'existe aucune donnée en dehors des HTC, concernant *An. gambiae*, le vecteur majeur dans les zones à paludisme stable.

Le suivi de la résistance dans les HTC doit être renforcé et un réseau sentinelle doit être mis en place sur l'ensemble du pays. Les mécanismes de résistance doivent être identifiés. Pour ce faire, le Programme National devra disposer d'un laboratoire équipé et de personnel technique formé à cet effet. Il faudra programmer dès que possible des enquêtes et la sensibilité d'*An. gambiae* dans les basses terres.

Poursuivre l'utilisation continue du DDT dans les HTC reviendrait à exacerber la résistance chez *An. arabiensis* ce qui, le moment venu, réduirait d'autant les chances de pouvoir la contrôler par la mise en place d'une stratégie ad hoc d'utilisation des insecticides. L'apparition d'une résistance chez *An. funestus* dans les HTC bien que purement hypothétique à ce stade, aurait des conséquences dramatiques. Cette espèce a le potentiel pour développer une résistance aux pyréthrinoides comme cela a été observé en Afrique du Sud et au Mozambique. Il est donc vivement recommandé au Programme national de mettre en œuvre dès que possible une politique de gestion de la résistance aux insecticides. Concrètement, cela passe par la mise en œuvre d'un système de rotation des insecticides au niveau des HTC et par le renforcement du suivi de la résistance (mise en place d'un réseau de sites sentinelles). Dans ce contexte, il est suggéré de relancer une CAID généralisée pendant une période de 3 ans en utilisant chaque année un insecticide différent. Pendant ce temps, la surveillance épidémiologique (détection des épidémies) sera renforcée et un système d'évaluation entomologique simple sera mise en place reposant notamment sur la participation communautaire.

Il est essentiel de renforcer les capacités du Programme National pour la planification, le suivi et l'évaluation des opérations de prévention. La question de la résistance des vecteurs aux insecticides qui fait l'objet de ce rapport, fait partie de ce renfort. Un laboratoire national d'entomologie du paludisme devra être mis en place pour appuyer l'évaluation entomologique et le suivi de la résistance aux insecticides. Du personnel technique devra être formé à cet effet. Il faudra également faire en sorte que les entomologistes du Programme National puissent consacrer l'essentiel de leur temps aux activités techniques. La mise en route du laboratoire national devra aller de pair avec un renforcement du personnel technique : recrutement et formation de technicien(s) de laboratoire aux nouvelles technologies (biologie moléculaire, tests insecticides, gestion des bases de données..).

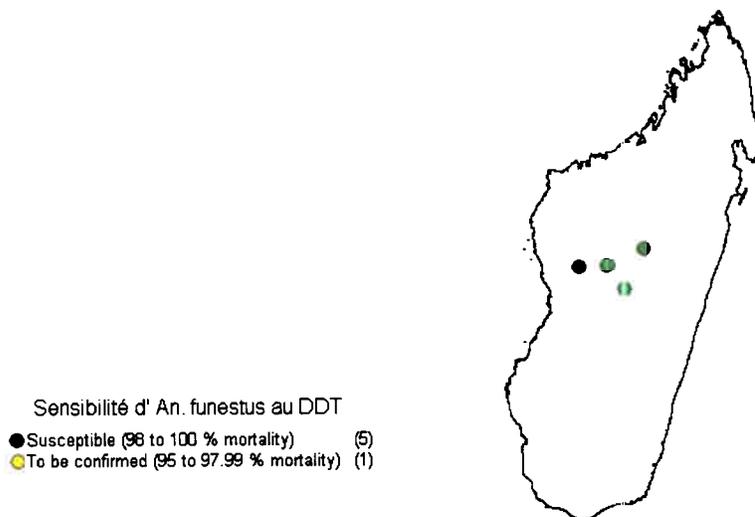
La lutte contre le paludisme à Madagascar bénéficie d'un contexte favorable et d'une politique nationale clairement définie, s'appuyant sur un programme national bien structuré, un partenariat à la fois diversifié et renforcé et des perspectives de financements encourageantes. La distribution active des MID dans les zones de paludisme stable et la poursuite de la CAID dans les HTC constituent « l'épine dorsale » de la politique nationale de prévention du paludisme. La situation actuelle de la résistance aux insecticides ne remet pas en cause cette politique. En

revanche, le moment est venu d'adopter une politique d'utilisation des insecticides qui permette d'éliminer ou de fortement réduire la résistance au DDT observée chez *An arabiensis* tout en prévenant l'apparition d'une résistance à d'autres insecticides. Cela permettra également d'éviter le développement éventuel d'une résistance chez *An. funestus*, le vecteur majeur dans les HTC.

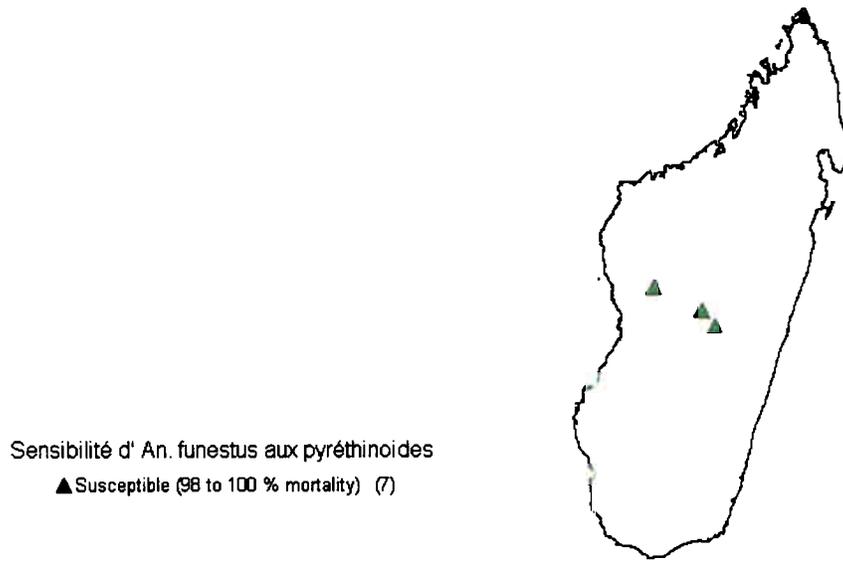
L'adoption d'une politique de gestion de la résistance des vecteurs aux insecticides passe par la mise en place d'un réseau de surveillance (sites sentinelles) et d'un système d'évaluation entomologique. Cette politique devrait permettre de conserver la sensibilité des principaux vecteurs aux quelques insecticides qui restent disponibles pour la lutte antipaludique. Le renforcement de la surveillance épidémiologique et la mise en place d'un système d'évaluation entomologiques permettront également d'optimiser les opérations de lutte. Même s'il reste du chemin à parcourir, il y a lieu d'être optimiste quant à l'avenir de la lutte contre le paludisme à Madagascar.

Répartition de la résistance aux insecticides à Madagascar

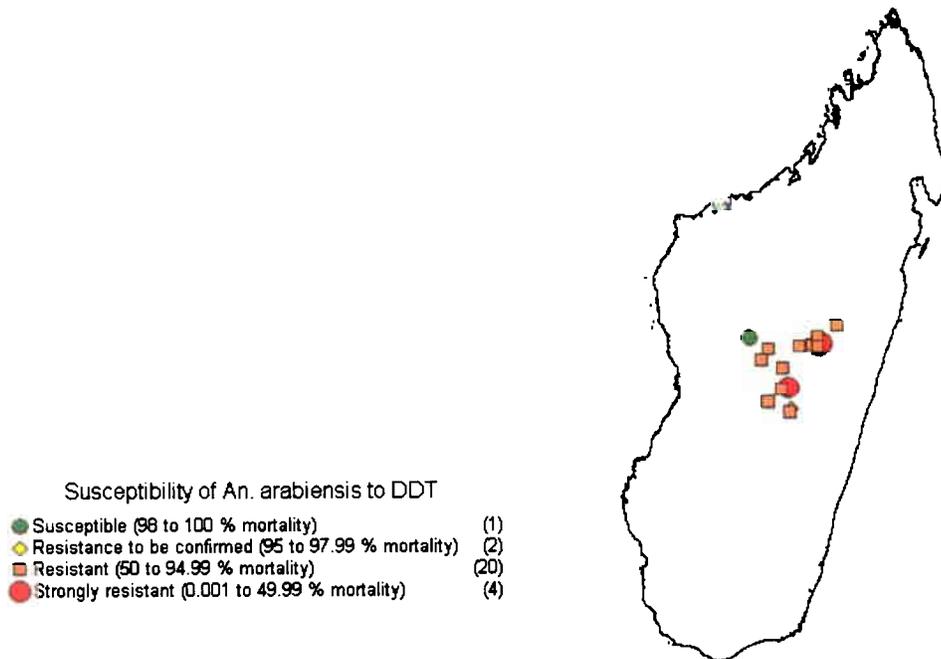
Le nombre de données disponibles figure dans la légende de chaque carte. Il est supérieur au nombre de points figurant sur les cartes lorsque plusieurs tests ont été réalisés dans une même localité.



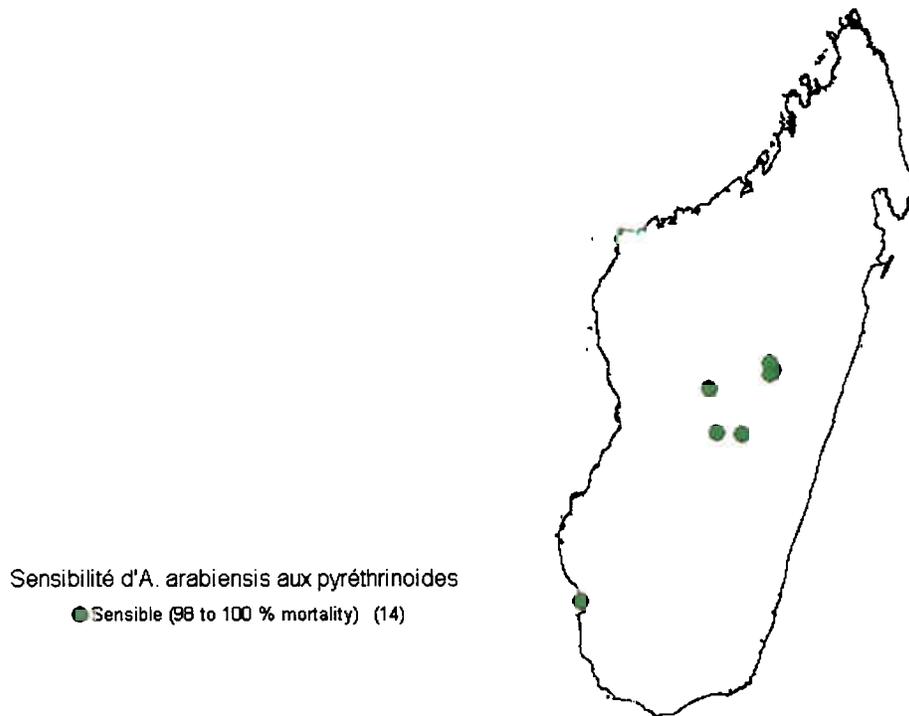
Carte 1 : Sensibilité d'*An. funestus* au DDT (Hautes Terres Centrales)



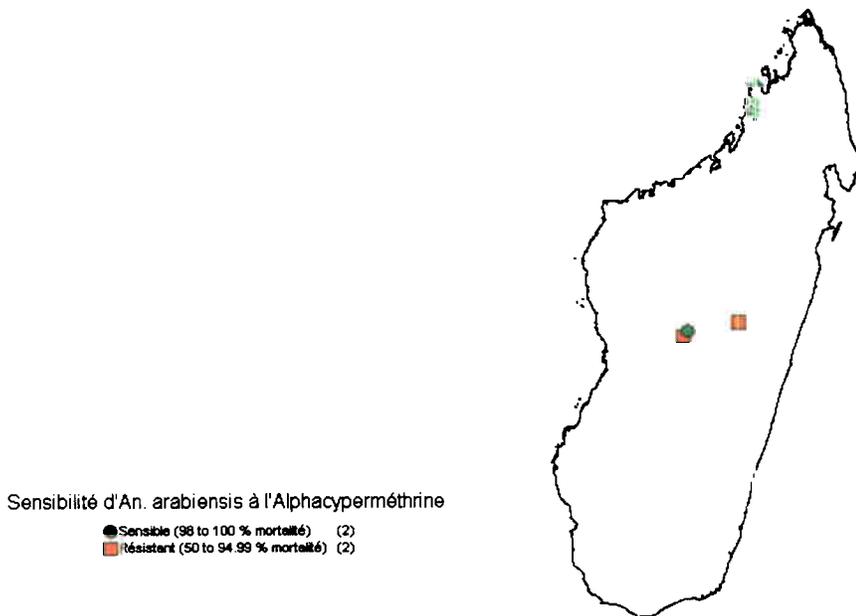
Carte 2 : Sensibilité d' *An. funestus* aux pyréthinoïdes (Hautes Terres Centrales)



Carte 3 : Sensibilité d' *An. arabiensis* au DDT



Carte 4 : Sensibilité d'*An. arabiensis* aux pyréthrinoides autres que l'alphacyperméthrine



Carte 5 : Sensibilité d'*An. arabiensis* à l'alphacyperméthrine (Hautes Terres Centrales)

Annex 1

Guide To Include Insecticide Resistance Management In Action Plans On Malaria Vector Control And Requests For Funding

Background

Insecticides are an essential component of malaria vector control interventions (residual spraying or treated nets). When planning ITNs or IRS, the status of vector susceptibility has to be assessed locally in order to select appropriate insecticide(s). Further monitoring is essential to ensure insecticides will remain effective. To be sustainable, vector control programmes should implement resistance management tactics, using insecticides in a way that prevents or limit the development of resistance and minimize its impact on the efficacy of the intervention(s).

Insecticide resistance in malaria vectors, including pyrethroid resistance, is already widespread, especially in Africa. Resistance is usually hampering if not jeopardizing chemical vector control interventions. Most frequently, resistance to one insecticide induces resistance to all other insecticides of the same group because of cross-resistance phenomenon.

Rationale

The arsenal of public health insecticides has been dramatically depleted over the past two decades and no new contact insecticide suitable for malaria vector control is expected before at least 10 years from now. Resistance management is an important practice in pesticide management and so far, is the only short term solution available to keep the existing products effective and available. Practical solutions to implement resistance management are available and few programmes (e.g. Southern Development Initiative in Southern Africa) already started implementation. In the case of residual spraying, the most realistic approach is the rotational use of at least 2, preferably 3 unrelated insecticides (not sharing any common resistance mechanism). The rotation can include e.g. 1 pyrethroid, 1 organophosphate and 1 carbamate. For ITNs, the problem is more complex because of their heavy reliance on pyrethroids. A possible option under development is the combination of 2 unrelated insecticides on the net (mixture or mosaic treatment), based on the same principle as drug combinations.

Up to now, control programmes tended to wait until resistance has developed, changing insecticide in a rush in order to keep the intervention effective. Because of the very limited choice in alternative insecticides, resistance management should better be implemented preventively, to avoid the development of resistance. General guidelines for monitoring and management of insecticide resistance have been developed by WHO and are accessible on the WHOPES Home Page (<http://www.who.int/whopes>). They are being adapted local conditions by WHO Regional Offices.

As a matter of policy, resistance monitoring and management should be an integral component of any vector control action plans and budgeted accordingly. as proposal submitted for funding. The

objective of this document is to help national malaria control programmes to include resistance monitoring and management in their action plans and requests for funding.

Components of resistance monitoring and management

Activities to be planned

1. **Assess the status of susceptibility of local malaria vectors**
 - a. Select representative sites for vector sample collection
 - b. Train national technicians
 - c. Set up laboratory facility at central or regional level
 - d. Order resistance test kits
 - e. Recruit a consultant for a preliminary round of testing and refreshing training for national technicians
 - f. Carry out field surveys
 - g. Identification of mosquitoes and resistance mechanisms by a reference lab
2. **Select insecticides** according to vector susceptibility/resistance status and prospects and implement resistance management tactics.
3. **Ensure regular monitoring** through a network of sentinel sites
4. **Reduce reliance on insecticides through integrated vector management (IVM)**

1. Assessment of resistance status

1.a. Selection of representative resistance monitoring sites

There is no precise recommendation regarding the number of sites to monitor insecticide susceptibility in a country. The objective is to have a minimum number of representative sites that can be monitored regularly. At initial stage (preliminary assessment of the susceptibility status), more sites might be visited depending on available resources. Subsequently, only the most representative ones will be regularly monitored, the number depending upon the size of the country, the diversity of vectors and eco-epidemiological situations and, of course, human and logistical resources available for monitoring. The main criteria for selecting sites are related to:

- the environment: ecological zone (forest, wet savannah, dry savannah, and Sahelian areas), highlands, lowlands,
- major malaria vector species,
- urbanisation: peri-urban or rural environment,
- agricultural activities (intense or low), with special emphasis on cotton production in rural areas and vegetable production in peri-urban areas.

With e.g. 3 climatic zone in a given country, the number of sites would be 3 in peri-urban areas plus 3 in rural areas with intense agricultural activities plus 3 in rural areas without intense agricultural activities, for a total of 9 sites. This number might be either relatively high for a small country (e.g. Benin or Gambia) or low for large countries such as Nigeria DRC or India. After

initial survey has been completed, monitoring of sentinel sites would be done at least once every two years, preferably once a year. Having 1 or 2 sites monitored is better than nothing but all possible efforts should be made to ensure the follow up of a reasonable number of representative sentinel sites.

1.b. Training of national technicians

In the case there would be no national technicians already trained, MOH should identify at least two personnel acquainted with entomology and vector control and contact the WHO Regional Office, Vector Biology & Control Unit (BVC) for a training. Such training can be organized either individually in regional reference laboratories or preferably through workshops organized by the Regional Office. Indicative cost figures for budgeting of training and other activities will be found in the last section of this document. If national technicians have already been trained they should be refreshed by a consultant in situ (see 1.e.).

1.c. Setting up a national medical entomology laboratory

It is essential that a functional entomology laboratory is available at national level and involved in resistance monitoring as well as integrated vector management activities. A number of countries already have National Research Institutes that could be involved in these activities. If not, a laboratory should be set up with at least the following equipment: air-conditioner, stereoscopic microscope, precision scale, computer, refrigerator, entomology forceps, various items such as pipettes (0.5, 1, 2, 10 & 20 ml), volumetric cylinders (50, 100, 500 ml), vials, Eppendorf tube.

1.d Ordering resistance test kits

For each site, up to 5 insecticides should be tested, the choice depending on the insecticide(s) used locally (e.g. DDT, 1 or 2 pyrethroids, 1 organophosphate and 1 carbamate). The catalogue for resistance test kits with price list and ordering instructions can be found on WHO/ WHOPE Website (<http://www.who.int/whopes/en/>) under "Insecticide Resistance", "Supplies for monitoring insecticide resistance and procurement of WHO test kits" or contacting the Vector Control Research Unit, School of Biological Sciences, Universiti Sains Malaysia (Attn: Associate Professor Dr Zairi Jaal, Tel: 604-6574776; Fax: 604-6577200; e-mail: zairi@usm.my) which is providing resistance test kits.

The minimum number of adult mosquito resistance test kits required is 2 with 2 boxes of insecticide treated papers for each insecticide (diagnostic concentrations) and 2 boxes of the corresponding control papers. An invoice including shipment costs has to be requested from Penang.

1.e. Recruiting a consultant

On request from national programme, a consultant will be selected by the Regional Network for Vector Resistance. In a given country, consultant will be needed for about 2 to 3 weeks to carry out the first series of testing with newly trained technicians or technicians already trained but who did not implement their activity for a while. He will also assist the programme in identifying an appropriate number of representative initial test sites or subsequently, sentinel sites. He will eventually assist in setting up the national laboratory facility (see 1.c). Last, the consultant will facilitate the coordination of activities carried out at national level with ANVR.

1.f. Carry out field surveys

Representative sites will be visited by the national technicians and the consultant and resistance testing will be done according to ANVR standard procedures and protocols. Tests will be carried out either in the national laboratory or any similar facility locally available. In order to cover a wider range of vector species, tests should be repeated as far as possible at a different season or collecting mosquitoes in a different habitat (e.g. rain puddles versus rice fields at early stage of rice growing).

1.g. Identification of mosquitoes and resistance mechanisms

Mosquitoes used during the tests will be preserved following ANVR instructions and shipped to a reference laboratory for confirmation of malaria vector species (including molecular forms) and identification of resistance mechanism(s). Just after testing, mosquito specimens will be stored either individually in Eppendorf tubes with Silicagel inside or grouped in vials with 80 % alcohol, all with full reference. For each concentration tested as well as the control, dead and alive mosquitoes will be stored separately. For countries with no reference laboratory equipped to process mosquitoes, specimens will be sent to a regional reference laboratory through the Regional Network or sub-network coordinator. Morphological identification will be requested as well as identification of the molecular form by PCR and detection of eventual resistance genes (PCR): *kdr* West Africa, *kdr* East Africa and AceR (acetylcholinesterase). If presence of other resistance mechanisms is suspected, the reference laboratory should inform the Regional Network which will coordinate additional investigations.

2. Selection of insecticides and implementation of resistance management tactics

Several documents are available on WHOPES homepage concerning the selection of insecticides and resistance management tactics⁷. The main objective of resistance management is to prevent the development of resistance. In areas where resistance is already present, the objectives are to reduce its impact of the efficacy of vector control interventions and to prevent its further aggravation and geographical spread of resistance.

Details on resistance monitoring and management will be found on relevant regional guidelines. Basic principles described and illustrated in this document will have to be adapted to local situations depending, among others, on resistance status in major malaria vectors. In the case of ITNs, the problem is more complex because of the heavy reliance on pyrethroids. New approaches are being developed, combining two different insecticides on a net. Guidelines for resistance management tactics in ITN programmes will be disseminated once efficacy, safety and feasibility of industrial production of nets treated with a combination of insecticides will have fully assessed.

⁷ - Malaria vector control. Decision-making criteria and procedures for judicious use of insecticides

Dr J.A. Najera and Dr M. Zaim, Geneva, World Health Organization, 2002

Ref: WHO/CDS/WHOPES/2002.5,

- Malaria vector control. Insecticides for indoor residual spraying

Dr J.A. Najera and Dr M. Zaim, Geneva, World Health Organization, 2001

WHO/CDS/WHOPES/2001.3

- The manual for avoiding the development of insecticide resistance in vectors and pests of public health importance, WHO and Insecticide Resistance Action Committee of Crop life International)

The rotation (combination in time) and the mosaic/mixture (combination in space) of unrelated insecticides have been found effective in preventing or slowing down the development of resistance in several programmes, including malaria vector control, and are recommended for resistance management in spraying programmes (mostly rotation) and possibly, in the near future, in ITN programmes (mosaic).

Implementing resistance management with several insecticides may increase the cost of intervention, but existing competition between various products should limit financial implications of resistance management. The mechanism of tenders and consultation with manufacturers should allow implementation of rotation without significant increase in costs compared to continued use of a single product e.g a pyrethroid.

Results of resistance testing should be shared with the Regional Networks contacting the regional sub-network coordinator which, in return, may assist programmes in the interpretation of resistance data and in the selection of locally adapted resistance management tactics.

3. Routine monitoring of sentinel sites

Once selected, sentinel sites will be monitored at least once every 2 years (half of sentinel sites visited year 1, half year 2), or once a year should the necessary human and logistical resources be available. After each survey, tested specimens should be sent to the reference laboratory, as above mentioned. Monitoring is essential to assess the success of resistance management tactics, following trends in the frequency of the resistance genes in vector populations.

4. The move towards integrated vector management

Resistance management is an important component of integrated vector management. An important principle of resistance management is to limit the use of insecticides to situations where they are absolutely needed. In integrated vector management, it is to combine when and where feasible different chemical and non chemical methods in order to reduce reliance on a single intervention. An overall objective is to progressively reduce reliance of insecticides.

As an example, the use of ITNs and IRS can be combined in a number of situations. In high transmission areas of Africa e.g. where ITNs are most recommended, IRS could also be implemented with the objective to rapidly achieve locally a sharp reduction in malaria incidence. Such spraying could be completed and progressively replaced with ITNs as a more sustainable approach on the longer term. In urban settings with a limited number of well localized breeding sites, the use of larvicides and environmental management can be implemented in a cost-effective manner, eventually supported by law enforcement. Larvicides can also be applied in areas where a limited number of well identified breeding sites ensure significant production of vectors such as in dry environments (Sahelian zones). Larvivorous fishes can be used in areas where larvae are breeding in artificial containers such as small or large perennial water tanks. These are just limited examples. Programme managers are invited to seek through their regional WHO office and their local partners technical advice to help them in diversifying their approaches of vector control, incorporating the concept of integrated vector management into their national plans and request for funding.

Annexe 1: some cost elements**Resistance testing**

Test kits for adult mosquitoes: 42 US \$ /kit

Boxes of insecticide treated papers: 18 US \$ each /box.

Shipment costs (express): around 100 US \$.

An invoice including shipment costs has to be requested from Penang (see 1.d).

Training of national technicians

Training workshop organized by Regional office (4 weeks, 1000 US \$/trainee)

Recruitments of a consultants: 2 weeks, 6000 US \$

Cost of alternative insecticides

Long lasting Insecticidal nets should cost between 3.5 and 5 US \$. There is not cost figure available for nets treated with a combination of insecticides.
